

D10

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-325226

(43) 公開日 平成8年(1996)12月10日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 0 7 C 401/00		7419-4H	C 0 7 C 401/00	
B 0 1 J 31/04			B 0 1 J 31/04	X
31/22			31/22	X
31/24			31/24	X
// C 0 7 B 61/00	3 0 0		C 0 7 B 61/00	3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平7-131630

(22) 出願日 平成7年(1995)5月30日

(71) 出願人 000003001

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72) 発明者 岡本 真人

山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社医薬岩国製造所内

(72) 発明者 押田 淳一

山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社医薬岩国製造所内

(72) 発明者 田中 利男

山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社医薬岩国製造所内

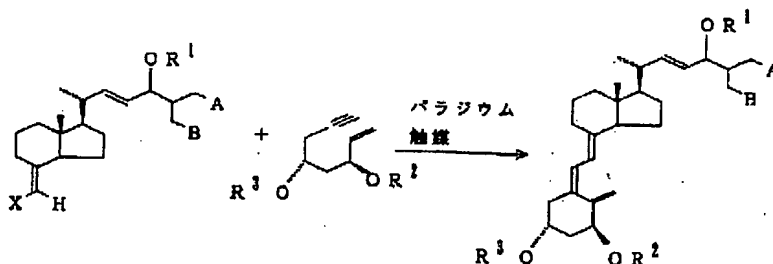
(74) 代理人 弁理士 前田 純博

(54) 【発明の名称】 ビタミンD<sub>3</sub> 誘導体の製造法

(57) 【要約】

【目的】 1 $\alpha$ , 24-ジヒドロキシ-22 (E)-デヒドロビタミンD<sub>3</sub> またはその誘導体の簡便な製造法を\*

\* 提供する。

【構成】 下記式で表わされるビタミンD<sub>3</sub> 誘導体の製造法。

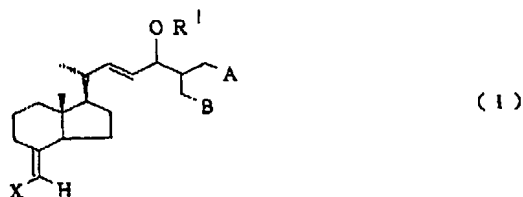
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は同一もしくは異なって、水素原子、トリ(低級アルキル)シリル基、アリールジ(低級アルキル)シリル基、ジアリール低級アルキルシリル基、またはトリアリールシリル基を表わし、X

はヨウ素原子または臭素原子を表わし、AおよびBはいずれも水素原子であるか、または一緒になって炭素-炭素単結合を表わす。]

【特許請求の範囲】

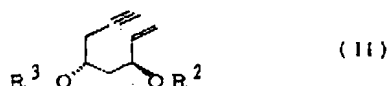
【請求項1】 下記式(1)

【化1】



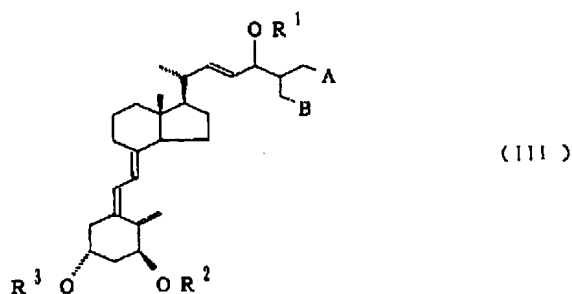
【式中、R¹ は水素原子、トリ（低級アルキル）シリル基、アリールジ（低級アルキル）シリル基、ジアリール低級アルキルシリル基、またはトリアリールシリル基を表わし、Xはヨウ素原子または臭素原子を表わし、AおよびBはいずれも水素原子であるか、または一緒になって炭素-炭素単結合を表わす。】で表わされる化合物と、下記式(II)

【化2】



【式中、R²、R³ は同一もしくは異なって、トリ（低級アルキル）シリル基、アリールジ（低級アルキル）シリル基、ジアリール低級アルキルシリル基、またはトリアリールシリル基を表わす。】で表わされる化合物とをパラジウム触媒の存在下に反応せしめることを特徴とする下記式(III)

【化3】



【式中、R¹、R²、R³、A、およびBの定義は、上記式(1)または(II)におけるそれぞれの定義と同じである。】で表わされるビタミンD₃誘導体の製造法。

【請求項2】 上記式(1)において、R¹ が水素原子であり、AおよびBが一緒になって炭素-炭素単結合を表わし、Xが臭素原子であり、かつ上記式(II)において、R² およびR³ がt-ブチルジメチルシリル基である、請求項1に記載のビタミンD₃誘導体の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬品として有用な1α, 24-ジヒドロキシ-22(E)-デヒドロビタミンD₃およびその誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】 一般に、1α-ヒドロキシビタミンD類の合成法は、a) ステロイド化合物からの合成、b) ビタミンD前駆物質からの合成、c) コンバージョン法によるA環、CD環、側鎖の合成とそれらのカップリングによるもの、の3種類に分類される。

【0003】 このうちc)の方法としては、トロストラ(Trost, B.M., J. Am. Chem. Soc., ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー、114, 9836-9845 (1992)) によるパラジウム触媒を用いるカップリング法の報告がある。しかしながら、このトロストラによって具体的に開示されているのは1α-ヒドロキシビタミンD₃および1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃の合成のみであり、側鎖にアリールアルコールを有する1α, 24-ジヒドロキシ-22(E)-デヒドロビタミンD₃またはその誘導体の例はなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 パラジウムがアリールアルコールまたはその誘導体と反応することは広く知られた事実である。従って、側鎖にパラジウムと反応しうるアリールアルコールまたはその誘導体を有するハロゲン化メチレン誘導体をトロストラの方法でパラジウム触媒によりカップリング反応に付した場合、1α, 24-ジヒドロキシ-22(E)-デヒドロビタミンD₃またはその誘導体を得られるかどうかは全く不明であった。

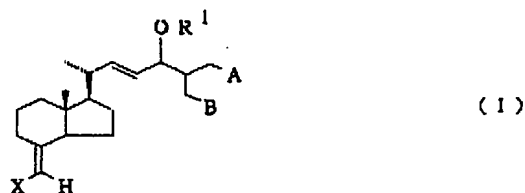
【0005】

【課題を解決するための手段】 そこで、本発明者らは、パラジウム触媒を用いるカップリング反応を鋭意研究した結果、本発明に到達した。

30 【0006】 すなわち、本発明は下記式(1)

【0007】

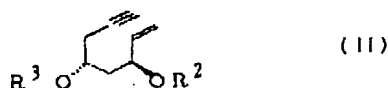
【化4】



【0008】 【式中、R¹ は水素原子、トリ（低級アルキル）シリル基、アリールジ（低級アルキル）シリル基、ジアリール低級アルキルシリル基、またはトリアリールシリル基を表わし、Xはヨウ素原子または臭素原子を表わし、AおよびBはいずれも水素原子であるか、または一緒になって炭素-炭素単結合を表わす。】で表わされる化合物と、下記式(II)

【0009】

【化5】

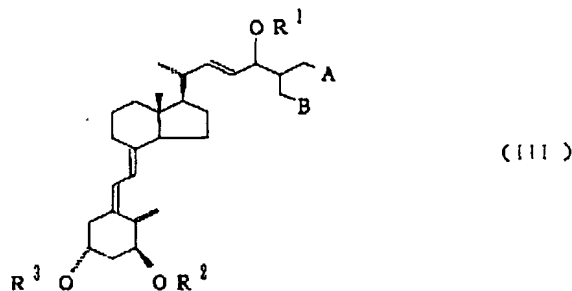


3

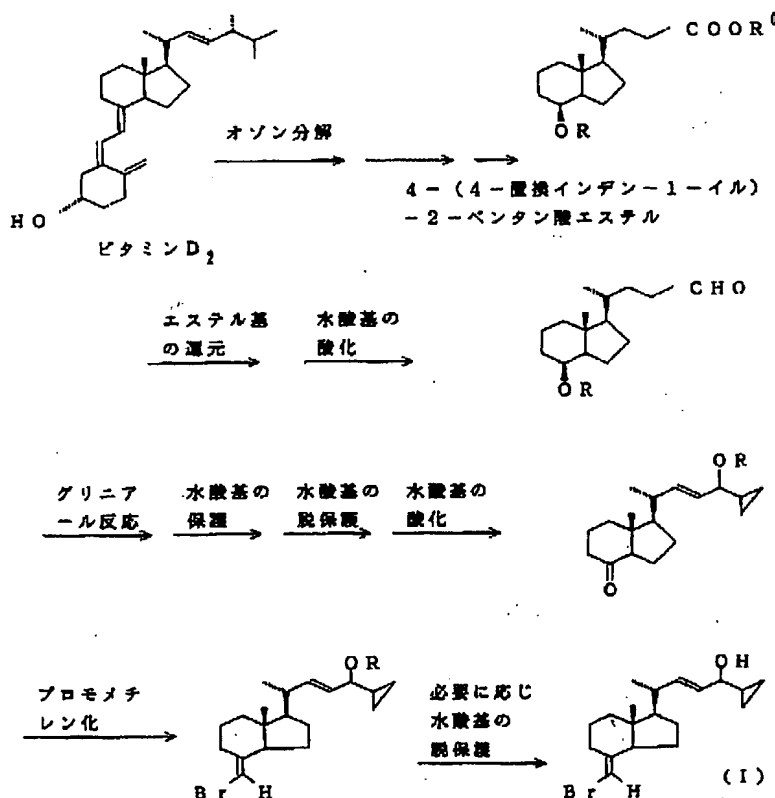
【0010】【式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一もしくは異なって、トリ（低級アルキル）シリル基、アリールジ（低級アルキル）シリル基、ジアリール低級アルキルシリル基、またはトリアリールシリル基を表わす。】で表わされる化合物とをパラジウム触媒の存在下に反応せしめることを特徴とする下記式 (III)

【0011】

【化6】



\*



【0016】上記反応式中、 $R^0$  は例えば炭素数1～8のアルキル基を表わし、 $R$ は $R^1$ と区別できる水酸基の保護基を表わす。

【0017】本発明方法において、出発原料として用いられる前記式 (I) で表わされる化合物としては、 $X$ が臭素原子であるものを好ましいものとして挙げることができる。

4

\*【0012】【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、および $B$ の定義は、上記式 (I) または (II) におけるそれぞれの定義と同じである。】で表わされるビタミンD<sub>2</sub>誘導体の製造法である。

【0013】なお、本明細書において用いる「低級」なる用語は、炭素数8個までの基をいう。また、「アリール」なる用語は芳香族基をいう。

【0014】本発明方法において原料として用いられる上記式 (I) で表わされる化合物のうち、例えば $X$ が臭素原子であり、 $R^1$ が水素原子であり、 $A$ および $B$ が一緒になって炭素-炭素単結合であるものは、例えば、特開平6-263667号公報に記載の方法を利用して、下記のようにビタミンD<sub>2</sub>より誘導される。

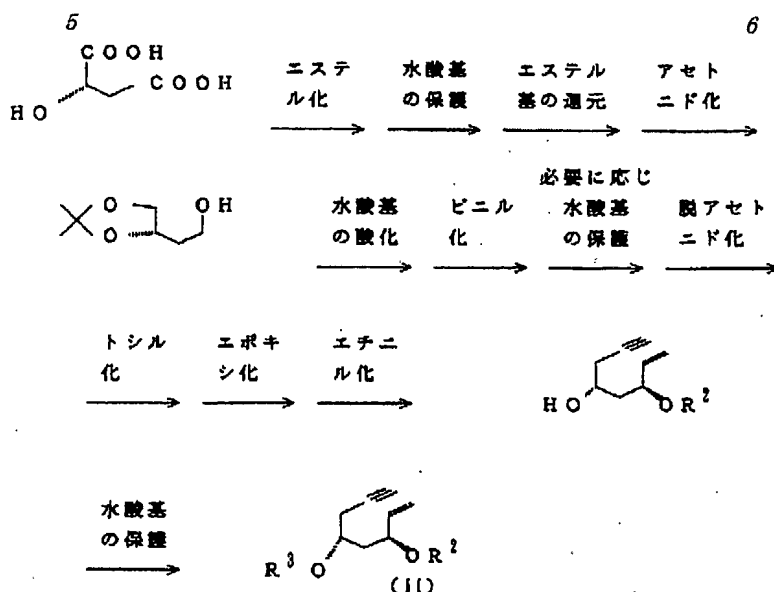
【0015】

【化7】

【0018】また、前記式 (II) で表わされる化合物は、例えば入手容易な (L)-リノゴ酸より以下のように誘導できる（参考文献：A. I. Meyers, J. Org. Chem., 51, 5111 (1986)）。

【0019】

【化8】



【0020】前記式(1)において、R<sup>1</sup> は水素原子、トリ(低級アルキル)シリル基、アリールジ(低級アルキル)シリル基、ジアリール低級アルキルシリル基、またはトリアリールシリル基を表わすが、これら置換シリル基における低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖状または分岐状アルキル基を好ましいものとして挙げることができる。またアリール基としては、例えばフェニル基、p-トリル基等のC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアリール基を好ましく挙げることができる。

【0021】かかる置換シリル基としては、例えばトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリプロピルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシリル基(TBDPS)等を好ましく挙げることができるが、R<sup>1</sup> としては、水素原子、トリエチルシリル基を特に好ましいものとして挙げることができる。

【0022】また前記式(II)において、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は同一もしくは異なって、水素原子、トリ(低級アルキル)シリル基、アリールジ(低級アルキル)シリル基、ジアリール低級アルキルシリル基、またはトリアリールシリル基を表わすが、これら置換シリル基の具体例は、上記R<sup>1</sup> における置換シリル基と同じである。これらのなかでもR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> については、同一もしくは異なって、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基であるもの、なかでもR<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> がt-ブチルジメチルシリル基であるものを好ましいものとして挙げることができる。

【0023】本発明の製造法においては、前記式(1)で表わされる化合物と前記式(II)で表わされる化合物とをパラジウム触媒の存在下に反応せしめるが、パラジ

ウム触媒とは、例えば0価または2価の有機パラジウム化合物および三置換リン化合物(モル比1:1~1:8)を挙げることができる。そのような有機パラジウム化合物としては、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>)、酢酸パラジウム(Pd<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)、およびパラジウムπアリルコンプレックス([PdCl(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)]<sub>2</sub>)などを挙げることができる。また、三置換リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン(Ph<sub>3</sub>P)、トリブチルホスフィン(Bu<sub>3</sub>P)を挙げることができる。これらのなかでもパラジウム触媒としては、酢酸パラジウム/トリフェニルホスフィン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム/トリフェニルホスフィン、パラジウムπアリルコンプレックス/トリフェニルホスフィン(1:1~1:8)を挙げることができる。

【0024】本発明の製造法において、前記式(1)で表わされる化合物と、前記式(II)で表わされる化合物とは理論的には等モル反応を行うが、反応を確実に完結させるためにどちらか一方、普通は入手容易な方を小過剰用いることが望ましい。

【0025】本発明の製造法において用いられるパラジウム触媒は、前記式(1)で表わされる化合物に対して1~100モル%、好ましくは5~30モル%の範囲で使用される。また、本発明の製造法において三置換リン化合物を用いる場合は、活性なパラジウムを生成するために、通常有機パラジウム触媒に対して1~4当量用いられる。

【0026】本発明の製造法において用いられる有機溶媒としては、ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の水

溶性溶媒、またはこれらの混合溶媒などがあげられ、いずれも十分に脱気ののち使用することが重要である。

【0027】反応温度は、室温～溶媒の沸点の範囲が採用される。反応時間は用いる反応溶媒および反応温度により異なり、通常、薄層クロマトグラフィーなどの分析手段を用いて前記式(I)で表わされる化合物、あるいは前記式(II)で表わされる化合物のいずれかが消失するまで実施する。

【0028】本発明においては、パラジウム触媒に加えて、生成するハロゲン化水素を捕捉するために、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に反応せしめることが好ましい。かかる塩基の量としては前記式(I)で表わされる化合物に対して1当量以上が好ましく、溶媒と兼用することもできる。

【0029】かくして前記式(III)で表わされる目的とする1 $\alpha$ , 24-ジヒドロキシ-22(E)-デヒドロビタミンD<sub>3</sub>またはその誘導体を得ることができるが、これはさらなる反応によりビタミンD誘導体の中間体となりうる。また本発明の製造法において、前記式(III)で表わされる化合物を医薬品として利用する場合、脱保護反応せしめてR<sup>1</sup>ないしR<sup>3</sup>の保護基が水素原子に置換された1 $\alpha$ , 24-ジヒドロキシ-22(E)-デヒドロビタミンD<sub>3</sub>またはその誘導体を得ることができる。

【0030】かかる脱保護反応は、従来公知の方法(例えば、Calverley, M. J., Tetrahedron, 20, 4609~4619, 1987)に準じて行なうことができ、その場合の脱保護剤としては例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド、ピリジニウムp-トルエンスルホネート等を挙げることができる。

【0031】本発明の製造法の目的物である前記式(II)で表わされる化合物において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>の定義は、前記式(I)または(II)におけるそれぞれの定義と同じであるが、これらのなかでもR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>が水素原子であるもの、R<sup>1</sup>がトリエチルシリル基であって、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がtert-ブチルジメチルシリル基であるものを好ましいものとして挙げるることができる。

【0032】本発明の製造法において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、およびパラジウム触媒の好ましい組み合わせとしては、前記式(I)または(II)において、Xが臭素原子であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>がtert-ブチルジメチルシリル基であって、パラジウム触媒がトリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム/トリフェニルホスフィンであるものを挙げることもできる。なお、

この好適例において、生成するハロゲン化水素を捕捉するために加える塩基としては、トリエチルアミンを好ましいものとして挙げることもできる。

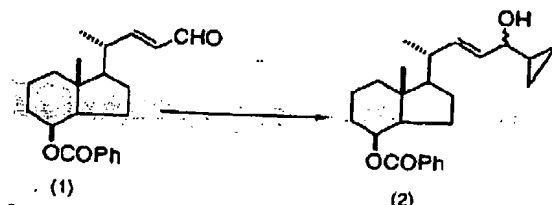
【0033】

【実施例】以下、参考例、実施例によって本発明をさらに具体的に説明する。

【0034】[参考例1]

【0035】

【化9】



【0036】Mg (3.2 g, 133 mmol) を THF (50 ml) に懸濁させ、ヨウ素の薄片を加えた後にシクロプロピルブロマイド (4.8 ml, 56.7 mmol) を 55℃ で滴下し、1時間攪拌した。この溶液 40 ml を (4R)-4-[(4S, 7aS)-4-ベンゾイルオキシ-7 $\alpha$ -メチルインデン-1-イル]-2-ペンテナール (1) (4.00 g, 1.16 mmol) の THF 溶液 (50 ml) に -20℃ で滴下し、1時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム溶液 (225 ml) を加え、酢酸エチル (250 ml  $\times$  2) で抽出した。有機層は飽和食塩水 (225 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル (200 g) を用い、ヘキサン：酢酸エチル (30:1 $\rightarrow$ 10:1) でカラム精製することにより目的物である (4R)-4-[(4S, 7aS)-4-ベンゾイルオキシ-7 $\alpha$ -メチルインデン-1-イル]-1-シクロプロピル-2-ペンテン-1-オール (2) (4.45 g, 1.15 mmol, 99%) を得た。

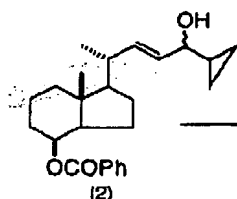
【0037】<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$ : 0.15~0.60 (4H, m), 1.05 (3H, J=6 Hz), 1.08 (3H, s), 1.10~2.20 (14H, m), 3.35~3.50 (1H, m), 5.35~5.45 (1H, m), 5.45~5.60 (2H, m), 7.40~7.60 (3H, m), 8.00~8.10 (2H, m)

【参考例2】

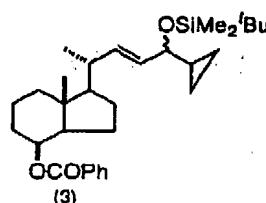
【0038】

【化10】

9



10



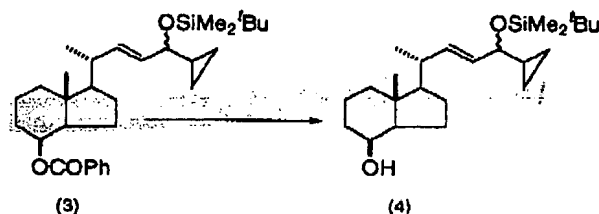
【0039】(4R)-4-[(4S, 7aS)-4-ベンゾイルオキシ-7a-メチルインデン-1-イル]-1-シクロプロピル-2-ペンテン-1-オール (2) (4.45 g, 1.15 mmol)、イミダゾール (4.46 g, 6.9 mmol)、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド (4.37 g, 2.9 mmol)、DMF (50 ml) を混合し、50℃で1時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (250 ml) を加え、酢酸エチル (250 ml × 2) で抽出した。有機層は飽和食塩水 (250 ml × 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル (200 g) を用い、ヘキサン：酢酸エチル (40 : 1) でカラム精製することにより目的物である (4R)-4-[(4S, 7aS)-4-ベンゾイルオキシ-7a-メチルインデン-1-イル]-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-シクロプロピル-2-ペンテン (3) (4.95 g, 1.012 mmol, 88%) を得た。

【0040】<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ ; 0.01 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.15~0.45 (4H, m), 0.89 (9H, s), 1.04 (3H, d, J=6 Hz), 1.08 (3H, s), 1.10~2.15 (14H, m), 3.55~3.65 (1H, m), 5.30~5.50 (3H, m), 7.30~7.50 (3H, m), 8.00~8.10 (2H, m)

【参考例3】

【0041】

【化11】



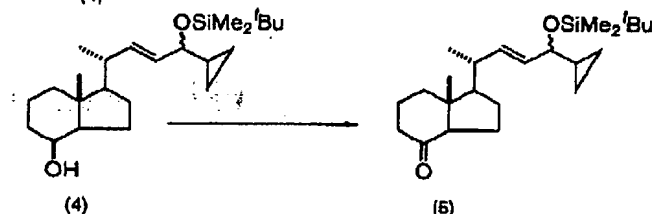
\* 【0042】(4R)-4-[(4S, 7aS)-4-ベンゾイルオキシ-7a-メチルインデン-1-イル]-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-シクロプロピル-2-ペンテン (3) (3.35 g, 6.85 mmol) をトルエン (130 ml) に溶解し、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mヘキサン溶液 (28 ml, 28.0 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。反応終了後、2N塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。有機層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル (100 g) を用い、ヘキサン：酢酸エチル (50 : 1 → 20 : 1) でカラム精製することにより目的物である (4R)-4-[(4S, 7aS)-4-ヒドロキシ-7a-メチルインデン-1-イル]-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-シクロプロピル-2-ペンテン (4) (2.30 g, 5.86 mmol, 86%) を得た。

【0043】<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ ; 0.01 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.15~0.45 (4H, m), 0.88 (9H, s), 0.95 (3H, s), 1.00 (3H, d, J=6 Hz), 1.05~2.15 (14H, m), 3.55~3.65 (1H, m), 4.05~4.10 (1H, m), 5.25~5.45 (2H, m)

【参考例4】

【0044】

【化12】



【0045】(4R)-4-[(4S, 7aS)-4-ヒドロキシ-7a-メチルインデン-1-イル]-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-シクロプロピル-2-ペンテン (4) (2.30 g, 5.87 mmol)

(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-シクロプロピル-2-ペンテン (4) (2.30 g, 5.87 mmol)

13

し、粗生成物を得た。シリカゲル(100g)を用い、ヘキサン：酢酸エチル(50：1→40：1)で精製することにより目的物である(1S, 1'E, 3R, 5Z, 7E, 20R) - (9, 10) - セコー20 - [3'-シクロプロピル-3' - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) プロパー1'-エニル] - 1, 3-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ) プレグナー5, 7, 10 (19) - トリエン (8) (174mg, 0.26mmol, 55%) を得た。

【0052】<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ; 10 0.04 (6H, s), 0.15~0.55 (4H, \*

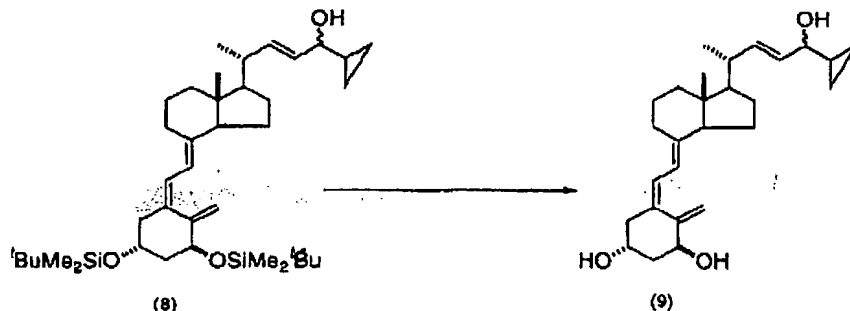
14

\*m), 0.53 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.05 (3H, d, J=6Hz), 1.15~2.85 (18H, m), 3.35~3.50 (1H, m), 4.15~4.25 (1H, m), 4.30~4.40 (1H, m), 4.85~4.90 (1H, m), 5.15~5.20 (2H, m), 5.40~5.55 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=12Hz), 6.24 (1H, d, J=12Hz)

【実施例2】

【0053】

【化15】



【0054】(1S, 1'E, 3R, 5Z, 7E, 20R) - (9, 10) - セコー20 - [3'-シクロプロピル-3' - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) プロパー1'-エニル] - 1, 3-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ) プレグナー5, 7, 10 (19) - トリエン (8) (89mg, 0.139mmol) をTHF (2.5ml) に溶解し、1MテトラブチルアンモニウムフルオライドのTHF溶液(1.5ml)を加え、60℃で1時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加え、酢酸エチル(20×2ml)で抽出した。有機層は飽和食塩水(20ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲル(45g)を用い、ヘキサン：酢酸エチル(2：1→1：20)でカラム精製することにより目的物である(1S, 1'E, 3R, 5Z, 7E, 20R) - (9, 10) - セコー20 - (3'-シクロプロピル-3'-ヒドロキシプロパー1'-エニル) - 1, 3-ジヒドロキシプレグナー5,

7, 10 (19) - トリエン (9) (48mg, 0.114mmol, 84%) を得た。

【0055】<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ; 0.15~0.55 (4H, m), 0.57 (3H, s), 1.05 (3H, d, J=6Hz), 1.15~2.90 (18H, m), 3.35~3.50 (1H, m), 4.15~4.30 (1H, m), 4.35~4.50 (1H, m), 4.95~5.00 (1H, m), 5.30~5.35 (2H, m), 5.40~5.55 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=12Hz), 6.38 (1H, d, J=12Hz)

【0056】

【発明の効果】以上説明したように、入手容易な原料より出発できる本発明の製造法により、医薬品としての有用性を有する1α, 24-ジヒドロキシ-22(E)-デヒドロビタミンD<sub>3</sub>およびその誘導体の効率的な合成が可能となる。

11

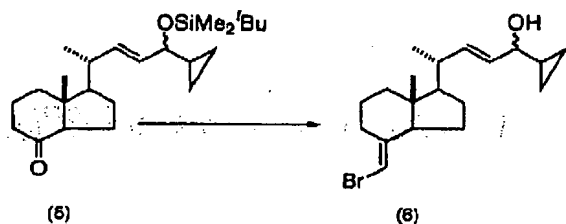
o 1) のジクロロメタン溶液 (100 ml) に、氷冷下、ピリジニウムジクロメート (6.62 g、17.6 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後3 cm厚さのシリカゲルを通し、ヘキサン：酢酸エチル (4:1) で洗浄し、濾液を濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル (30 g) を用い、ヘキサン：酢酸エチル (40:1→30:1) でカラム精製することにより目的物である (4R)-4-[ (7a S)-7a-メチル-4-オキソインデン-1-イル]-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-シクロプロピル-2-ペンテン (5) (2.01 g、5.15 mmol、88%) を得た。

【0046】<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ; 0.02 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.15~0.50 (4H, m), 0.67 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6 Hz), 1.15~2.55 (14H, m), 3.55~3.70 (1H, m), 5.25~5.50 (2H, m)

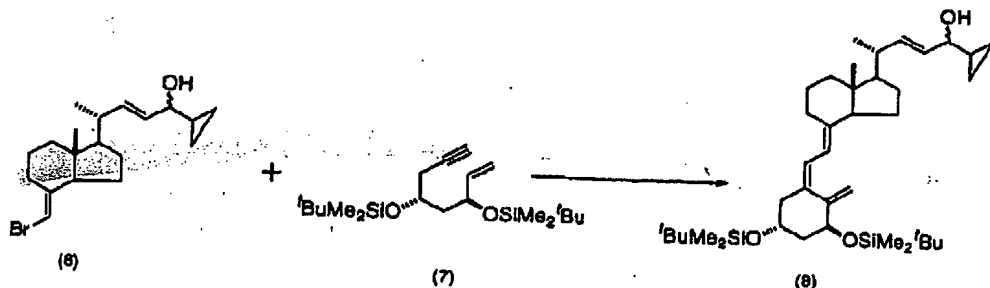
【参考例5】

【0047】

【化13】



【0048】プロモメチルトリフェニルホスホニウム 30  
ロミド (12.0 g、27.5 mmol) を THF (70 ml) に懸濁させ、1M NaN (TMS)<sub>2</sub> の THF 溶液 (27 ml、27 mmol) を -60℃ で滴下 \*



【0051】トリフェニルホスフィン (143 mg、0.55 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバリウム CHCl<sub>3</sub> 付加物 (54 mg、0.05 mmol) をトルエントリエチルアミン (1:1, 6 ml) に懸濁させ、室温で30分間攪拌した。(4R)-4-[ (7a S), (4E)-4-プロモメチレン-7a-メチルインデン-1-イル]-1-シクロプロ 50

12

\*し、1時間攪拌した。この溶液に (4R)-4-[ (7a S)-7a-メチル-4-オキソインデン-1-イル]-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-シクロプロピル-2-ペンテン (5) (1.07 g、2.74 mmol) の THF 溶液 (5 ml) を滴下し、-30℃ で30分間、0℃ で30分間、室温で30分間攪拌した。反応終了後3 cm厚さのシリカゲルを通し、ヘキサン：酢酸エチル (9:1) で洗浄し、濾液を濃縮することにより粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル (100 g) を用い、ヘキサン：エーテル (40:1→15:1) で高極性成分を除いたのち、全量 THF (5 ml) に溶解し、1M テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (5 ml) を加え、60℃ で1.5時間攪拌した。放冷後、水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層は飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル (40 g) を用い、ヘキサン：酢酸エチル (30:1→5:1) で精製することにより目的物である (4R)-4-[ (7a S), (4E)-4-プロモメチレン-7a-メチルインデン-1-イル]-1-シクロプロピル-2-ペンテン-1-オール (6) (241 mg、0.68 mmol、25%) を得た。

【0049】<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ; 0.15~0.55 (4H, m), 0.58 (3H, s), 1.03 (3H, d, J=6 Hz), 1.15~2.15 (14H, m), 2.75~2.95 (1H, m), 3.55~3.70 (1H, m), 5.35~5.60 (2H, m), 5.60~5.65 (1H, m)

【実施例1】

【0050】

【化14】

ロピル-2-ペンテン-1-オール (6) (178 mg、0.50 mmol) と 3 (S), 5 (R)-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-オクテン-7-イン (7) (297 mg、0.81 mmol) のトルエントリエチルアミン溶液 (1:1, 2 ml) を加え、120℃ で2時間攪拌した。反応終了後2 cm厚さのシリカゲルを通し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮